

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
9. Juni 2005 (09.06.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/051909 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 209/42**, (74) Anwalt: **BRAUN, André**; Reussstrasse 22, CH-4054
A61K 31/404, A61P 9/12, C07K 5/06 Basel (CH).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH2004/000688

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. November 2004 (15.11.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
2038/03 28. November 2003 (28.11.2003) CH

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **AZAD PHARMACEUTICALS INGREDIENTS AG** [CH/CH]; Friedbergstrasse 68, CH-8200 Schaffhausen (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **POGUTTER, Mirko** [CH/CH]; Spiegelgutstrasse 45, CH-8200 Schaffhausen (CH). **RUDOLF, Felix** [CH/CH]; Oberstadt 46, CH-8200 Schaffhausen (CH). **BICHSEL, Hans-Ulrich** [CH/CH]; Salen-Reutenen, CH-8507 Hörhausen (CH). **BADER, Thomas** [DE/CH]; Buchzelgstrasse 78, CH-8053 Zürich (CH).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING {N-[1-(S)-CARBALKOXY-3-PHENYLPROPYL]-S-ALANYL-2S, 3AR, 7AS-OCTAHYDROINDOL-2-CARBOXYLIC ACID} COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON {N-[1-(S)-CARBALKOXY-3-PHENYLPROPYL]-S-ALANYL-2S, 3AR, 7AS-OCTAHYDROINDOL-2-CARBONSÄURE} VERBINDUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing optionally substituted {N-[1-(S)-carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carboxylic acid} and the pharmaceutically acceptable salts thereof. To this end, a racemic mixture of optionally substituted *trans*-octahydroindol-2-carboxylic acid is reacted with the N-carboxyanhydride of {N-[1-(S)-alkoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanine}, which is optionally substituted on the phenyl ring, in an appropriate inert solvent, and the obtained optionally substituted {N-[1-(S)-carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carboxylic acid}, preferably trandolapril, is subsequently isolated, as well as polymorphous forms A and B of trandolapril.

(57) Zusammenfassung: Verfahren zur Herstellung von gegebenenfalls substituierter {N-[1-(S)-Carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure} sowie von deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen, indem man ein racemisches Gemisch von gegebenenfalls substituierter *trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure mit dem N-Carboxyanhydrid von {N-[1-(S)-Alkoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin}, welches gegebenenfalls am Phenylring substituiert ist, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel umsetzt und anschliessend die erhaltene gegebenenfalls substituierte {N-[1-S-Carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure}, vorzugsweise Trandolapril, isoliert, sowie polymorphe Formen A und B von Trandolapril.

WO 2005/051909 A1